

Недогода С. В., ...Сравнительная эффективность фиксированных комбинаций препаратов при АГ...

Сравнительная эффективность фиксированных комбинаций лизиноприла с амлодипином и эналаприла с гидрохлортиазидом

Недогода С. В., Чумачек Е. В., Ледяева А. А., Цома В. В., Саласюк А. С.

ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет. Волгоград, Россия

Цель. Сравнение клинической эффективности и переносимости фиксированных комбинаций амлодипина и лизиноприла (Экватор) с эналаприлом и гидрохлортиазидом (Ко-ренитек) у больных артериальной гипертензией (АГ) 1–2 ст. тяжести высокого и очень высокого риска, не нормализовавших артериальное давление (АД) на предшествующей монотерапии.

Материал и методы. Исследование было ослепленным, рандомизированным («метод конвертов») с параллельными группами (по 27 человек в каждой). После 14 сут. «отмывочного периода» больные получали в течение 6 мес. по 1 таблетке утром амлодипин (5 мг) + лизиноприл (10 мг) (Экватор) или эналаприл (20 мг) + гидрохлортиазид (12,5 мг) (Ко-ренитек).

Результаты. Через 6 мес. >78% пациентов на терапии Экватором достигли целевых уровней АД, в отличие от пациентов, принимавших Ко-ренитек. Было выявлено значимое сниже-

ние толщины миокарда задней стенки левого желудочка и каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны на терапии Экватором, чем при приеме Ко-ренитека. В отличие от Ко-ренитека терапия Экватором достоверно улучшала показатели липидного обмена.

Заключение. По своей антигипертензивной активности, способности уменьшать гипертрофию левого желудочка и улучшать эластичность артерий Экватор превосходил Ко-ренитек. Аналогичная зависимость выявлена и в отношении показателя Т/Р.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная антигипертензивная терапия.

Поступила 01/03–2013

Принята к публикации 01/03–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (2): 25–29

Comparative effectiveness of fixed-dose combinations of lisinopril/amlodipine and enalapril/hydrochlorothiazide

Nedogoda S. V., Chumachek E. V., Ledyayeva A. A., Tsoma A. V., Salasyuk A. S.

Volgograd State Medical University. Volgograd, Russia

Aim. To compare clinical effectiveness and tolerability of the fixed-dose combinations of lisinopril/amlodipine (Ekvator) and enalapril/hydrochlorothiazide (Co-renitec) in high and very-high risk patients with Stage I–II arterial hypertension, whose blood pressure (BP) levels were not normalised during the preceding antihypertensive monotherapy.

Material and methods. This blind, randomised (envelope method), parallel study included 27 patients in each group. For 6 months, participants received the first medication (1 tablet a day, in the morning). After the 14-day wash-out phase, they were switched to another medication and received either Ekvator (lisinopril 10 mg plus amlodipine 5 mg) or Co-renitec (enalapril 20 mg plus hydrochlorothiazide 12,5 mg).

Results. After 6 months of the treatment, more than 78% of the patients

receiving Ekvator achieved target BP levels, in contrast to the participants receiving Co-renitec. Moreover, the treatment with Ekvator was associated with a significant reduction in the myocardial thickness of the posterior left ventricular wall and the carotid-femoral pulse wave velocity, as well as with a significant improvement in lipid metabolism parameters.

Conclusion. Ekvator was more effective than Co-renitec in terms of antihypertensive activity, left ventricular hypertrophy reduction, and arterial elasticity improvement, as well as trough/peak ratio improvement.

Key words: arterial hypertension, combination antihypertensive therapy.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (2): 25–29

В соответствии с современными подходами в лечении артериальной гипертензии (АГ) все большее значение приобретают комбинированные антигипертензивные препараты (АГП) как на начальном этапе терапии, так и для достижения целевого уровня артериального давления (АД) и лучшей защиты органов-мишеней [1, 4].

Помимо большей органопротекции к несомненным преимуществам комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ) [4, 5] можно отнести:

- большую вероятность достижения целевого АД по сравнению с монотерапией, особенно у «проблемных» пациентов: сахарный диабет (СД), поражение почек, лица пожилого возраста, перенесшие инсульт (МИ);
- потенцирование антигипертензивного эффекта отдельных составляющих комбинации, что приводит к значительному усилению антигипертензивной активности;

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел./факс: (8442) 97–42–51

E-mail: nedogodasv@rambler.ru; elena-chumachek@yandex.ru

[Недогода С. В.* — д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ, проректор по лечебной работе, Чумачек Е. В. — аспирант, ассистент кафедры, Ледяева А. А. — ассистент кафедры, Цома В. В. — ассистент кафедры, Саласюк А. С. — аспирант кафедры].

— лучшую переносимость лечения и уменьшение числа неблагоприятных лекарственных реакций (НЛР) за счет того, что при научно-обоснованном подборе комбинации одно из лекарств нивелирует НЛР другого и наоборот.

На первом этапе становления комбинированной АГТ как альтернативы монотерапии вполне логичным было сравнение антигипертензивной активности и переносимости различных фиксированных комбинаций и монотерапии β -адреноблокаторами (β -АБ), ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонистами кальция (АК) и рецепторов ангиотензина II (АРА) [6–10]. Все более широкое внедрение в реальную клиническую практику различных фиксированных комбинаций делает чрезвычайно актуальным их сравнение между собой. Однако в настоящее время подобные исследования единичны [11].

В этой связи было проведено прямое сравнительное исследование полноразовых фиксированных комбинаций амлодипин (5 мг) + лизиноприл (10 мг) (Экватор®, ГЕДЕОН РИХТЕР ОАО, Венгрия) и эналаприла (20 мг) + гидрохлортиазида (Гхт) (12,5 мг) (Ко-ренитек).

Материал и методы

Сравнение клинической эффективности и переносимости фиксированных комбинаций Экватора и Ко-ренитека проводилось у больных АГ 1–2 степеней (ст.) высокого и очень высокого риска, не нормализовавших АД на предшествующей монотерапии. Исследование было ослепленным, рандомизированным («метод конвертов») с параллельными группами (гр.) (по 27 пациентов в каждой). До начала исследования больные подписывали информированное согласие. После 14 сут. «отмывочного периода» больные получали в течение 6 мес. по 1 таблетке утром амлодипин (5 мг) +

лизиноприл (10 мг) (Экватор) или эналаприл (20 мг) + Гхт (12,5 мг) (Ко-ренитек).

Критерием включения в исследование было наличие у пациента АГ 1–2 ст. тяжести высокого и очень высокого риска и отсутствие целевого уровня АД при монотерапии. Диагноз поставлен на основании Российских рекомендаций по АГ, 4 пересмотр и Национальных рекомендаций по кардиоваскулярной профилактике 2011г [2, 3]. Стратификация риска проведена по шкале добавочного риска для пациентов АГ согласно Российским рекомендациям по АГ 4 пересмотра.

Критерии не включения:

- АД >180/110 мм рт.ст.
- Наличие СД.
- Возраст <18 и >60 лет.
- Наличие тяжелой печеночной (ПН), почечной недостаточности, хронической сердечной недостаточности (ХСН) I–IV функциональных классов (ФК), злокачественных новообразований и других тяжелых заболеваний.
- Злоупотребление алкоголем, наркомания.
- Невозможность длительного наблюдения за больным.
- Беременность.

В качестве критерия эффективности АГТ оценивался процент лиц, достигших целевого уровня АД (<140/90 мм рт.ст.). Целевой уровень <140/90 мм рт.ст. был взят по причине наилучшей переносимости такой величины АД у этой категории пациентов. Вероятность достижения АД <130/80 мм рт.ст. у данной категории пациентов на 2-компонентной схеме терапии изначально рассматривалась как низкая и потребовала бы 3-компонентных схем. В процессе исследования клинико-инструментальное обследование больного проводилось 4 раза. При первом визите (после подписания информированного согласия и окончания «отмывочного» периода) пациенту проводились: антропометрия — рост, вес, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ); трехкратное измерение АД, суточное мониторирование АД (СМАД) (DIASYS Integra); эхокардиография (ЭхоКГ); определение скорости пульсовой волны

Таблица 1

Клиническая характеристика больных, получавших Экватор и Ко-ренитек

Показатель	Экватор	Ко-ренитек
Пол (мужчины/женщины)	12/15	8/17
Возраст, лет	60,6 ± 8,2	63,7 ± 5,2
ИМТ	29,1 ± 3,3	28,4 ± 3,1
Давность АГ, лет	11,8 ± 8,8	8,7 ± 4,8
Отягощенная наследственность (n)	18	11
ИБС	3	3
ТИА в анамнезе (n)	6	5
НТГ (n)	3	2
ГЛЖ (n)	12	8
Атеросклероз каротидных артерий (n)	20	15
Курение (n)	3	2
САД/ДАД	153,3 ± 8,2/89 ± 8,1	153,1 ± 12,9/85 ± 7,4
ЧСС	67,5 ± 6,51	65,8 ± 9,5
САДсут./ДАДсут.	152,3 ± 8,9/88,8 ± 8,4	146,1 ± 9,6/83 ± 6,4
ЧССсут.	69,2 ± 3,1	68,4 ± 6,2

Примечание: НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ТИА — транзиторная ишемическая атака. *p < 0,05.

(СПВ) на аппарате COLSON, по протоколу Complior; исследование глазного дна, сахара крови натощак, липидного спектра и электролитов — калия, натрия, магния крови. При втором визите (через 1 мес.), третьем визите (через 3 мес.) и четвертом визите (через 6 мес.) обследование больного проводилось по протоколу первого визита.

При статистической обработке результатов использовался пакет программ BMDP.

Результаты

Две сравниваемые гр. практически не отличались по демографическим и антропометрическим показателям (таблица 1).

В таблицах 2 и 3 представлены данные о влиянии 6-месячной терапии Экватором и Ко-ренитеком на клинико-лабораторные показатели.

Экватор снижал систолическое и диастолическое давление (САД и ДАД) на 17,5% и 16%, соответственно ($p < 0,05$), а Ко-ренитек — на 8,8% и 10,2% ($p < 0,05$). По офисному измерению АД была схожая картина: Экватор снижал САД и ДАД на 19,5% и 18,8%, при применении Ко-ренитека — на -16,9% и -12,2%, соответственно. Прием Экватора не сопровождался достоверным изменением частоты сердечных сокращений (ЧСС), при применении Ко-ренитека произошло увеличение ЧСС на 1,2%. Целевой уровень АД был достигнут у 78%, принимавших Экватор, и у 73% пациентов, принимавших Ко-ренитек.

Процент пациентов на терапии Экватором, достигших АД $< 130/80$ мм рт.ст., был: по САД 73%, по ДАД — 82% от всех пациентов, достигших целевого АД $140/90$ мм рт.ст.; на терапии Ко-ренитек данный процент был значимо меньше и составил: по САД — 42%, по ДАД — 75%, соответственно.

Также был рассчитан показатель Т/Р (отношение остаточного антигипертензивного эффекта к максимальному (%)) — рассчитывается как отношение среднего снижения АД в промежутке между 20 и 24 ч после приема препарата к максимальному снижению АД после приема препарата. Использование Т/Р позволяет получить представление о длительности и равномерности действия антигипертензивного препарата (АГП). При расчете показателя Т/Р (по данным СМАД) для САД в гр больных, получавших Экватор, он составил 84,1%, а в гр Ко-ренитек — 71,1% ($p < 0,05$).

Снижение толщины миокарда задней стенки левого желудочка (ТМЗСЛЖ) и каротидно-феморальной СПВ (СПВкф) было более выраженным после лечения Экватором, чем при приеме Ко-ренитека: ТМЗСЛЖ — 17,1% vs 8,2%, СПВ — 30,5% vs 9,2%, соответственно. Значимой динамики по индексу массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) и толщине межжелудочковой перегородки (ТМЖП) получено не было на терапии данными препаратами

Экватор®

амлодипин + лизиноприл

Табл., 5+10 мг, 10+20 мг № 30



В два раза больше аргументов!

- ✓ Уникальная фиксированная комбинация амлодипина и лизиноприла.
- ✓ Эффективный контроль АД и защита органов-мишеней.
- ✓ Более безопасное лечение.



ГЕДЕОН РИХТЕР

Таблица 2

Влияние Экватора на клинико-лабораторные показатели

Показатель	Исходно	После терапии
САД, мм рт.ст.	153,3±8,2	123,3±14,1
ДАД, мм рт.ст.	89±8,1	72,2±5,4
ЧСС, уд/мин	67,5±6,5	69,6±6,6
САДсут., мм рт.ст.	152,3±8,9	126±7,8*
ДАДсут., мм рт.ст.	88,8±8,4	74,6±4,4*
ЧССсут., уд/мин	69,2±3,1	68,4±4,7
ТМЗСЛЖ, мм	1,3±0,2	1,08±0,1*
ИММЛЖ, г/м ²	127,3±4,1*	126,5±2,6*
ТМЖП, мм	11,8±1,9*	11,6±1,6*
СПВкф, м/с	13,4±1,5	9,3±1,2*
Каротидно-радиальная СПВ, м/с	10,3±1,7	8,5±1,3*
ОХС, ммоль/л	5,9±1,5	5,37±0,49*
ЛНП, ммоль/л	4,1±0,86	3,4±0,41*
ЛВП, ммоль/л	1,18±0,29	1,27±0,3*
ТГ, ммоль/л	1,4±0,8	1,4±0,5
Глюкоза, ммоль/л	5,5±0,51	5,4±0,7
Калий, ммоль/л	4,6±0,4	4,4±0,4
Натрий, ммоль/л	147,3±5,2	145,8±2,3
Магний, ммоль/л	0,9±0,1	0,9±0,1

Примечание: ЛНП — липопротеиды низкой плотности; ЛВП — липопротеиды высокой плотности; * — $p < 0,05$.

Таблица 3

Влияние Ко-ренитека на клинико-лабораторные показатели

Показатель	Исходно	После терапии
САД, мм рт.ст.	153,1±12,9	127,1±16,1
ДАД, мм рт.ст.	85±7,4	74,6±6,4
ЧСС, уд/мин	65,8±9,5	71,2±6,9
САДсут., мм рт.ст.	146,1±9,6	133,2±12,4*
ДАДсут., мм рт.ст.	83±6,4	74,5±3,6*
ЧССсут., уд/мин	68,4±6,2	67,6±8,1
ТМЗСЛЖ, мм	1,2±0,2	1,1±0,2
ИММЛЖ	131,1±3,2*	130,7±3,7*
ТМЖП	11,7±1,9*	11,6±1,6*
СПВкф, м/с	13,1±3,6	12,1±2,5*
Каротидно-радиальная СПВ, м/с	10,6±2,9	10,07±2,1*
ОХС, ммоль/л	5,7±1,1	5,6±1,1
ЛНП, ммоль/л	3,5±0,99	3,3±0,56
ЛВП, ммоль/л	1,41±0,4	1,41±0,1
ТГ, ммоль/л	1,86±1,3	1,82±0,3
Глюкоза, ммоль/л	5,4±0,73	5,2±0,9
Калий, ммоль/л	4,7±0,4	4,3±0,45
Натрий, ммоль/л	147±3,5	142,7±2,9
Магний, ммоль/л	1,0±0,1	0,9±0,1

Примечание: ЛНП — липопротеиды низкой плотности; ЛВП — липопротеиды высокой плотности; * — $p < 0,05$.

(на Экваторе ИММЛЖ снизился на 0,6%, ТМЖП — на 1,7%, на Ко-ренитеке снижение составило 0,3% и 0,8% соответственно).

В отличие от Ко-ренитека терапия Экватором достоверно улучшала показатели липидного обмена.

В данном исследовании нежелательных и серьезных нежелательных явлений, связанных

и не связанных с приемом исследуемых препаратов, зарегистрировано не было.

Обсуждение

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что полнодозовая комбинация Экватора эффективнее по своей антигипертензивной активности, чем

Ко-ренитека. Выраженные различия между этими двумя фиксированными комбинациями были выявлены в отношении их кардио- и ангиопротективного действий. Экватор уменьшал ТМЗСЛЖ и СПВкф больше, чем Ко-ренитек.

Этому факту существует логичное объяснение, в основе которого лежат существенные фармакодинамические отличия между отдельными ингредиентами обеих комбинаций. Наличие в комбинации амлодипина, безусловно, обеспечивает более мощный ангио- и кардиопротективный эффекты по сравнению с гидрохлортиазидом. Длительность антигипертензивного эффекта Экватора существенно превосходит таковую у Ко-ренитека, что находит свое выражение в существенно лучшем коэффициенте

Т/Р. Этот фактор также может приводить к более выраженному органопротективному действию.

Выводы

По своей антигипертензивной активности фиксированная комбинация амлодипина и лизиноприла (Экватор) превосходит комбинацию эналаприла и Гхт (Ко-ренитек).

По способности уменьшать гипертрофию ЛЖ (ГЛЖ) и улучшать эластичность артерий комбинация амлодипина и лизиноприла (Экватор) превосходит комбинацию эналаприла и Гхт (Ко-ренитек).

По показателю Т/Р фиксированная комбинация амлодипина и лизиноприла (Экватор) превосходит комбинацию эналаприла и Гхт (Ко-ренитек).

Литература

1. Recommendations about prevention, diagnostics and treatment of arterial hypertension. Arterial hypertension 2001; 7 (1): Appendix. Russian (Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия 2001; 7 (1): (Приложение)).
2. The Russian medical society on an arterial hypertension (RMOAG), the All-Russian Scientific Organization of Cardiologists (ARSOC). Diagnostics and treatment of arterial hypertension. Russian recommendations (the fourth revision), 2010. System Hypertensia magazine 2010; 3. Russian (Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) 2010. Ж Системные гипертензии 2010; 3).
3. National recommendations about cardiovascular prevention. Cardiovascular therapy and prevention 2011; 10 (6) Appendix 2). Russian (Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10 (6) Приложение 2)).
4. 2003 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology. Guidelines for the management of arterial Hypertension. Guidelines Committee. J of Hypertension 2003; 21: 1011–53.
5. Chalmers J, Castaigne A, Morgan T, et al. Long term efficacy of a new fixed very low dose angiotensin-converting enzyme-inhibitor/diuretic combination as first line therapy in elderly hypertensive patients. J Hypertens 2000; 18: 327–37.
6. Chen JMH, Heran BS, Wright JM, et al. Blood pressure lowering efficacy of diuretics as secondline therapy for primary hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2009; 4: CD007187.
7. Chobanian AV. Major improvement in the control of hypertension in Canada. CMAJ 2011; available at: <http://www.cmaj.ca>.
8. Chrysant SG. Using fixed-dose combination therapies to achieve blood pressure goals. Clin Drug Investig 2008; 28 (11): 713–34.
9. Egan BM, Bandyopadhyay D., Shaftman S.R. et al. The impact of initial treatment of hypertension on control in the first year: Comparison of initial monotherapy, free-dose combination, and fixed-dose combinations. ASH 2011; Abstract PO-142
10. Silva PM. Efficacy of fixed-dose combination therapy in the treatment of patients with hypertension: focus on amlodipine/lisinopril. Clin Drug Investig 2010; 30 (9): 625–41.
11. Nedogoda SV, Chumachek EV, Ledyayeva AA, et al. Increase of efficiency of hypotensive therapy when using the fixed combinations. Arterial hypertension 2011; 6: 514–7. Russian (Недогода С. В., Чумачек Е. В., Ледяева А. А., и др. Повышение эффективности гипотензивной терапии при использовании фиксированных комбинаций. Артериальная гипертензия 2011; 6: 514–7).